

CYC 1
PI JP 50095273 A 19750729 (197604)*
PRAI JP 1974-1446 19731224
IC A61K000-00; C07D000-00
AB JP 50095273 A UPAB: 19930901

←

Isoxazoles (I): (R, R1 = Ph or pyridyl with or without substituents, R is not = R1) were prepared by reacting RCOCH2COR1 (II) with NH2OH or its acid salt or by reaction of RCO2R2 (R2 ester residue) with R1CMe:NOH (III). I have antiinflammatory and diuretic activities (no data). In an example, 1.0 g II R=2,4-(HO)(MeO)C6H3, R1=3-pyridyl and 1.0 g NH2OH.HCl in pyridine were refluxed 1 hr. to give 64% of corresponding I. Also prepared from I R=2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3, R1=3-pyridyl followed by hydrogenation over Pd. BuLi-hexane (10%, 15 ml) was added to 2.7 g III (R1=3-pyridyl) in THF under N at 0 degree, the mixture stirred for 30 min., reacted with 3.92 g 2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3CO2Me in THF for 15 min., and refluxed 1 hr. with 10% HCl to give 43% the corresponding I.

FS CPI
FA AB
MC CPI: B07-E01; B12-D07; B12-G03

=> d max

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS (C) 2002 THOMSON DERWENT
AN 1976-06247X [04] WPIDS Full-text
TI 3,5-Disubstituted isoxazoles preparation- by reacting 1,3 diketones with hydroxylamine.
DC B03
PA (TANA) TANABE PHARM CO LTD
CYC 1
PI JP 50095273 A 19750729 (197604)*
PRAI JP 1974-1446 19731224
IC A61K000-00; C07D000-00

ABSTRACT
← of JP 50-95273

AB JP 50095273 A UPAB: 19930901

Isoxazoles (I): (R, R1 = Ph or pyridyl with or without substituents, R is not = R1) were prepared by reacting RCOCH2COR1 (II) with NH2OH or its acid salt or by reaction of RCO2R2 (R2 ester residue) with R1CMe:NOH (III). I have antiinflammatory and diuretic activities (no data). In an example, 1.0 g II R=2,4-(HO)(MeO)C6H3, R1=3-pyridyl and 1.0 g NH2OH.HCl in pyridine were refluxed 1 hr. to give 64% of corresponding I. Also prepared from I R=2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3, R1=3-pyridyl followed by hydrogenation over Pd. BuLi-hexane (10%, 15 ml) was added to 2.7 g III (R1=3-pyridyl) in THF under N at 0 degree, the mixture stirred for 30 min., reacted with 3.92 g 2,4-(PhCH2O)(MeO)C6H3CO2Me in THF for 15 min., and refluxed 1 hr. with 10% HCl to give 43% the corresponding I.

FS CPI
FA AB
MC CPI: B07-E01; B12-D07; B12-G03
CMC UPB 19930924

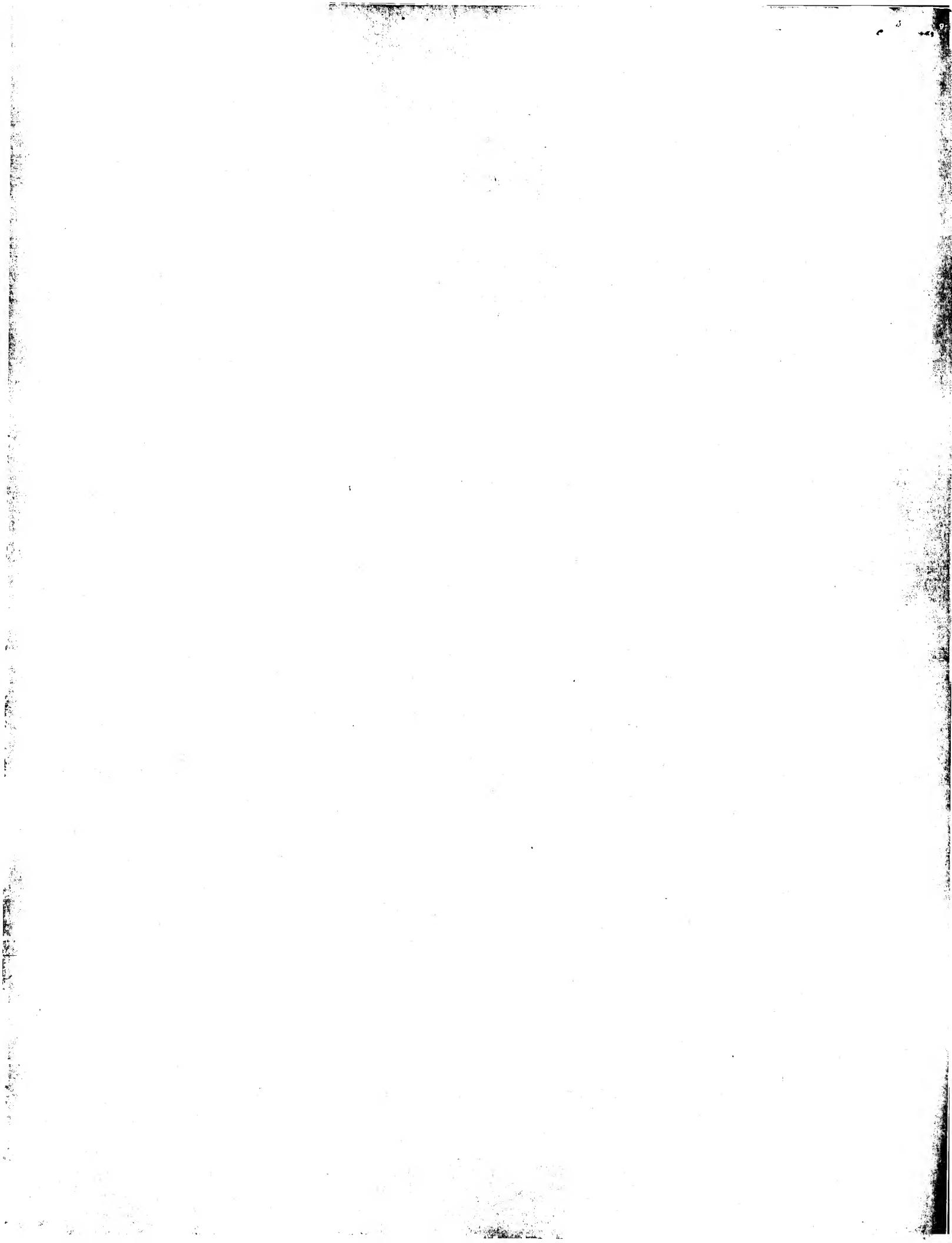
M2 *01* M123 M113 M126 M116 M139 M149 M210 M211 M231 M270 M281 M311 M332
M321 M320 M280 M342 M340 M370 M391 F431 F620 G100 M532 M531 H401
H441 H541 H542 N000 M510 M22 P420 M540 P722 P723 M720 M413 M902

=> log h

COST IN JAPANESE YEN
FULL ESTIMATED COST

SINCE FILE TOTAL
ENTRY SESSION
2383 2412

SESSION WILL BE HELD FOR 60 MINUTES
STN INTERNATIONAL SESSION SUSPENDED AT 11:56:23 ON 25 NOV 2002





特許
(200円)

特許長官殿

1. 発明の名称
チタン エラクタ バイオル
3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法

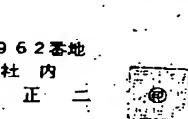
2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発明者
東京都墨田区東池袋 2-3-2
伊藤 信夫 (ほか1名)

4. 特許出願人
郵便番号 541
大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地
(295) 田辺製薬株式会社
代表者 平林 忠雄

5. 代理人
郵便番号 532
大阪府大阪市東淀川区加島町962番地
(6461) 弁理士 中島 正三

49-001446



明細書

発明の名称

3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法

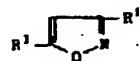
特許請求の範囲

(1) 一般式



(但し、R¹及びR²は互に異なりそれぞれ置換基を有することもあるフェニル基又はピリジル基を表わす。)

で示されるプロパン-1,3-ジオン誘導体とヒドロキシルアミン又はその酸塩とを反応させることを特徴とする一般式



(但し、R¹及びR²は前記と同一意味を表わす。)
で示される3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法。

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪ 特開昭 50-95273

⑫ 公開日 昭50(1975) 7.29

⑬ 特願昭 49-1446

⑭ 出願日 昭48(1973) 12. 29

審査請求 未請求 (全4頁)

府内整理番号 7043 44

7306 44

6762 44

7043 44

⑮ 日本分類

161E431

161E42

201B4

301B52

⑯ Int.C12

C07D261/08

C07D413/04

A61K 31/44

A61K 31/42

(C07D413/04

C07D213/30

C07D261/08)

(C07D413/04

郵便宛名

(2) 安息香酸エステル誘導体とアセチルビリジンオキシム誘導体とを反応させるか、又はアセトフェノンオキシム誘導体とピリジンカルボン酸エステル誘導体とを反応させることを特徴とする一般式



(但し、R¹及びR²は互に異なりそれぞれ置換基を有することもあるフェニル基又はピリジル基を表わす。)

で示される3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



(1)

(但し、R¹及びR²は互に異なりそれぞれ置換基を有することもあるフェニル基又はピリジル基

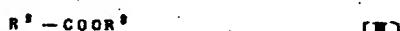
を表わす。)

で示される 3,5-ジ置換イソオキサゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば上記目的化合物(I)は、(i)一般式



(但し、R¹及びR²は前記と同一意味を表わす)で示されるプロパン-1,3-ジオキシ誘導体とヒドロキシルアミン又はその酸塩とを反応させるか、又は(ii)一般式



(但し、R¹は前記と同一意味を表わし、R³はエステル残基を表わす。)

で示される安息香酸エステル誘導体もしくはビリジンカルボン酸エステル誘導体もしくはビリジンカルボン酸エステル誘導体と、一般式



(i)を好収率にて得ることができる。また、本発明の(ii)方法によるイソオキサゾール閉環反応は、原料化合物(IV)に適当な溶媒中室温以下、より好ましくは0℃以下でメタル化剤を作用させてアルカリ金属塩となし、これにもう一方の原料化合物(III)を反応させてクライゼン縮合した後、酸で処理することにより目的化合物(I)を好収率にて得ることができる。

更に、3,5-ジ置換イソオキサゾール誘導体の製法としては、従来のジケトン類とヒドロキシルアミンとを反応させる方法が知られているが、この方法によると3位及び5位置換基が相互に入れかわった2種の異性体が生成するが、本発明方法によれば、従来法のような異性体の副生が全くなく、選択的に目的化合物を得ることができる。

かくして得られる目的化合物(I)は新規化合物であり、消炎作用及び利尿作用を有する有用な医薬化合物である。

尚、本発明の原料化合物(II)及び(IV)は例えば

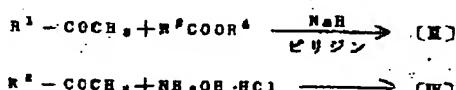
特開昭50-95273(2)

(但し、R³は前記と同一意味を表わす。)で示されるアセトフェノンオキシム誘導体もしくはアセチルビリジンオキシム誘導体とを反応させて製することができる。

上記原料化合物(II)としては、例えばR¹が2-ヒドロキシ-4-アルコキシフェニル基、2-ベンジルオキシ-4-アルコキシフェニル基であり、R³がビリジル基である化合物等が使用できる。また原料化合物(IV)としては、例えばR¹が2-ベンジルオキシ-4-アルコキシフェニル基、ビリジル基等であり、R³がメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等である化合物が使用でき、原料化合物(IV)としては、例えばR³が2-ベンジルオキシ-4-アルコキシフェニル基、ビリジル基等である化合物が使用できる。

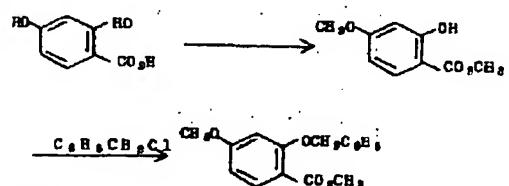
本発明の(ii)の方法によるイソオキサゾール閉環反応は、原料化合物(IV)とヒドロキシルアミンもしくはその酸塩とを適当な溶媒中で加温及至加熱することにより好適に進行し、目的化合物

下記反応式で示す方法により製することができる。



(但し、R¹及びR²は前記と同一意味を表わし、R⁴はエステル残基を表わす。)

また、原料化合物(IV)のうち例えば2-ベンジルオキシ-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルは下記反応式で示す方法により製することができる。



実施例 1

1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ビリジル)-1-プロパン-1,

3-ジオン 1.0 g 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 1.0 g をピリジン 15 mL に溶解し、還流下に 1 時間かく押する。溶液を減圧下に留去し、残渣に水を加え析出物をロ取し水洗後乾燥する。得られる粗結晶をエタノールに溶解し活性炭にて脱色処理後濾絞ると、5-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールが無色針状晶として 0.6 g 得られる。mp. 230 ~ 232 °C, 収率 64%。

実施例 2

(1) 1-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-プロパン-1,3-ジオン 3.5 g 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 3.5 g をピリジン 50 mL に溶解し、還流下に 1 時間かく押する。溶液を減圧下に留去し、残渣に水を加え析出物をロ取し、3% 水酸化ナトリウム液及び水にて洗浄後乾燥する。これにクロロホルムを加え不溶物を除き、クロロホルムを留去する。残渣をエ

特開 昭50-95273 (3)
タノールより再結晶すれば、5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールが無色針状晶として 20.1 g 得られる。mp. 154 ~ 156 °C, 収率 60%。

(2) 5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾール 0.5 g をエタノール 200 mL に溶解し 10% パラジウム-炭素 0.2 g を加え接触還元を行なう。水素 3.6 L を吸収後、10% パラジウム-炭素をロ去し、ロ液を濾絞して得られる粗結晶をシリカゲルカラムクロマトにて精製後、更にエタノールより再結晶すれば、5-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールが無色針状晶として 0.15 g 得られる。mp. 229 ~ 231 °C, 収率 40%。本品の物理化学的性状は実施例 1 で得られた粗品のそれらに一致した。

実施例 3

3-アセテルピリジンオキシム 2.7 g のテトラヒドロフラン 40 mL 溶液を 0 °C に冷却し、窒素気流下にかく押しつつ 10% プチルリチウム-ヘキサン溶液 1.5 mL を滴下する。さらに 0 °C で 30 分かく押後、2-ベンジルオキシ-4-メトキシ-安息香酸メチル 3.92 g のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を滴下する。15 分間かく押した後、10% 硫酸 10.0 mL を加えて 1 時間還流する。テトラヒドロフランを減圧下に留去し残渣を酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶液を減圧下に留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製すれば、5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールの粗結晶 2.22 g が得られる。収率 43%。
本品はエタノールから再結晶すれば無色針状晶として mp. 154 ~ 156 °C を示す。

実施例 4

2'-ベンジルオキシ-4'-メトキシアセトフェノンオキシム 2.71 g, 10% プチルリチウム-ヘキサン溶液 1.5 mL, ニコテン酸メチルエステル 1.37 g, テトラヒドロフラン 60 mL 及び 10% 硫酸 10.0 mL より、実施例 3 と同様に反応・後処理を行ない、5-(2-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-イソオキサゾールの粗結晶 1.43 g を得る。収率 40%。
本品はエタノールから再結晶すれば無色針状晶として mp. 142 ~ 143 °C を示す。

代理人弁理士 中嶋正二

5. 送付書類の目録

(1) 請 求 本
(2) 明 碑
(3) 契 任 状

6. 前記以外の発明者

埼玉県鶴ヶ島市鶴ヶ島6丁目11番地2号棟304号

智 護 施 設

特開 昭50-95273(4)

自発手続補正書

昭和49年2月26日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

昭和49年特許願第1446号

2. 発明の名称

3,5-ジ置換イソキサゾール誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪府大阪市東淀川区加島町962番地(〒532)

(296) 田辺製薬株式会社

代表者 平林忠雄

4. 代理人

大阪府大阪市東淀川区加島町962番地(〒532)

田辺製薬株式会社内

(846) 弁理士 中嶋正二

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

別紙の通り

特許庁
49.2.28

補 正 の 内 容

府内整理番号

1. 明細書第2頁最下行の
「但し、R¹及びY」を
「但し、R¹及びR²」に訂正する。

2. 同第3頁下から6行目(但し、構造式は全体で
1行と数える)の
「但し、R¹は」を
「但し、R¹は」に訂正する。

3. 同第3頁下から3~2行目(但し、構造式は全
体で1行と数える)の
「もしくはビリジンカルボン酸エステル誘導体」
を削除する。

代理人 弁理士 中嶋正二

52)日本分類

51) Int.C12

C07D213/54
C07D261/08)